

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

OPRAZOLE

20 mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 0,27 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Svetlo béžové, okrúhle, bikonvexné tablety obalené enterosolventnou vrstvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

OPRAZOLE gastrorezistentné tablety sú indikované:

Dospelí

- Liečba dvanástnikových vredov
- Prevencia relapsu dvanástnikových vredov
- Liečba žalúdočných vredov
- Prevencia relapsu žalúdočných vredov
- Eradikácia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri peptickej vredovej chorobe v kombinácii s vhodnými antibiotikami
- Liečba vredov žalúdka a dvanástnika vyskytujúcich sa v súvislosti s užívaním NSAID
- Prevencia vredov žalúdka a dvanástnika vyskytujúcich sa v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov
- Liečba refluxnej ezofagitídy
- Dlhodobá liečba pacientov s vyhojenou refluxnou ezofagitídou
- Liečba symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby
- Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 1 rok a s hmotnosťou ≥ 10 kg

- Liečba refluxnej ezofagitídy
- Symptomatická liečba pyrózy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe

Deti staršie ako 4 roky a dospievajúci

- Liečba dvanástnikového vredu spôsobeného *H. pylori* v kombinácii s antibiotikami

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liek OPRAZOLE je dostupný len v jednej sile a to 20 mg, preto v prípade použitia nižšej sily (10 mg) je potrebné použiť iné dostupné lieky s obsahom omeprazolu. Platí to v prípadoch dávkovania v pediatrickej populácii a pri pacientoch s poruchou funkcie pečene.

Dospelí

Liečba dvanástnikových vredov

Odporúčané dávkovanie u pacientov s aktívnym vredom dvanástnika je 20 mg lieku OPRAZOLE 1-krát denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyhojeniu v priebehu 2 týždňov. U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej liečebnej kúre nenastalo úplné vyhojenie, k nemu spravidla dôjde po ďalšej dvojtýždňovej liečebnej kúre. Pacientom, u ktorých dvanástnikový vred na liečbu reaguje nedostatočne, sa odporúča podávať 40 mg 1-krát denne. Vyhojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu 4 týždňov.

Prevenia relapsu dvanástnikových vredov

Na prevenciu relapsu dvanástnikového vredu u pacientov negatívnych na *H. pylori* alebo v prípadoch, kedy eradikácia *H. pylori* nie je možná, sa odporúča 20 mg lieku OPRAZOLE 1-krát denne.

U niektorých pacientov môže postačovať denná dávka 10 mg. V prípade zlyhania liečby možno dávku zvýšiť na 40 mg.

Liečba žalúdočných vredov

Odporúčaná dávka lieku OPRAZOLE je 20 mg jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyhojeniu vredu v priebehu 4 týždňov. U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej kúre liečby nedôjde k úplnému vyhojeniu, nastáva vyhojenie vredu zvyčajne v priebehu ďalších 4 týždňov liečby. U pacientov, u ktorých žalúdočný vred reaguje na liečbu nedostatočne, sa odporúča 40 mg 1-krát denne a vyhojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu 8 týždňov.

Prevenia relapsu žalúdočných vredov

Na prevenciu relapsu u pacientov, u ktorých žalúdočný vred reaguje na liečbu nedostatočne, sa odporúča 20 mg lieku OPRAZOLE 1-krát denne. V prípade potreby sa môže dávka zvýšiť na 40 mg 1-krát denne.

*Eradikácia *H. pylori* pri peptickej vredovej chorobe*

Pri výbere antibiotík na eradikáciu *H. pylori* je potrebné zohľadňovať individuálnu znášanlivosť liečiva u pacienta a má sa uskutočňovať v súlade so stavom rezistencie a odporúčaniami liečby na národnej, regionálnej a miestnej úrovni.

- OPRAZOLE 20 mg + klaritromycín 500 mg + amoxicilín 1000 mg, každý 2-krát denne počas 1 týždňa alebo
- OPRAZOLE 20 mg + klaritromycín 250 mg (alt. 500 mg) + metronidazol 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), každý 2-krát denne počas 1 týždňa alebo
- OPRAZOLE 40 mg 1-krát denne s amoxicilínom 500 mg a metronidazolom 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), oba 3-krát denne počas 1 týždňa.

Ak je pacient ešte stále pozitívny na *H. pylori*, liečbu v každom režime možno zopakovať.

Liečba vredov žalúdka, dvanástnika v súvislosti s užívaním NSAID

Na liečbu vredov žalúdka, dvanástnika je odporúčaná dávka 20 mg lieku OPRAZOLE 1-krát denne.

U väčšiny pacientov dôjde k vyhojeniu vredu v priebehu 4 týždňov. U tých pacientov, u ktorých nedošlo

k úplnému vyhojeniu po iniciálnej kúre liečby, dochádza k vyhojeniu vredu zvyčajne v priebehu ďalších 4 týždňov liečby.

Prevenia vredov žalúdka, dvanástnika vyskytujúcich sa v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov

Na prevenciu vredov žalúdka, dvanástnika vyskytujúcich sa v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov (vek > 60 rokov, s vredmi žalúdka a/alebo vredmi dvanástnika, s krvácaním v hornej časti gastrointestinálneho traktu v anamnéze) je odporúčaná dávka 20 mg lieku OPRAZOLE 1-krát denne.

Liečba refluxnej ezofagitídy

Odporúčaná dávka lieku OPRAZOLE je 20 mg 1-krát denne. U väčšiny pacientov sa vyhojenie dosiahne v priebehu 4 týždňov liečby. U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej liečebnej kúre nedošlo k úplnému vyhojeniu, k nemu zvyčajne dochádza v priebehu ďalších 4 týždňov liečby. U pacientov s ťažkou ezofagitídou sa odporúča dávka 40 mg 1-krát denne a vyhojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu 8 týždňov.

Dlhodobá liečba pacientov s vyhojenou refluxnou ezofagitídou

Počas dlhodobej liečby pacientov s vyhojenou refluxnou ezofagitídou je odporúčaná dávka 10 mg 1-krát denne. V prípade potreby možno dávku zvýšiť na 20 až 40 mg 1-krát denne.

Liečba symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby

Odporúčaná dávka lieku OPRAZOLE je 20 mg denne. Pacienti môžu dostatočne odpovedať na dávku 10 mg denne, a preto je potrebné úpravu dávky zvažovať individuálne. Ak sa po 4 týždňoch liečby liekom OPRAZOLE 20 mg denne nedosiahne kontrola príznakov, odporúča sa ďalšie vyšetrenie.

Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

U pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom sa má dávkovanie nastaviť individuálne a liečba má pokračovať tak dlho, ako je klinicky považovaná za potrebnú. Odporúčaná iniciálna dávka lieku OPRAZOLE je 60 mg denne. Všetci pacienti s ťažkou formou ochorenia a nedostatočnou odpoveďou na iné spôsoby liečby boli dostatočne kontrolovaní a viac ako 90 % pacientov bolo na udržiavacích dávkach lieku OPRAZOLE 20 – 120 mg denne. Pri denných dávkach lieku OPRAZOLE prevyšujúcich 80 mg je potrebné túto dávku rozdeliť a podávať 2-krát denne.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 1 rok a s hmotnosťou ≥ 10 kg

Liečba refluxnej ezofagitídy

Symptomatická liečba pyrózy a regurgitácie žalúdočnej kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe

Odporúčané dávkovanie je nasledovné:

Vek	Hmotnosť	Dávka
≥ 1 rok	10 – 20 kg	10 mg jedenkrát denne. Dávku možno v prípade potreby zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne
≥ 2 roky	> 20 kg	20 mg jedenkrát denne. Dávku možno v prípade potreby zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne

Refluxná ezofagitída: Trvanie liečby predstavuje 4 až 8 týždňov.

Symptomatická liečba pyrózy a regurgitácie žalúdočnej kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe: Trvanie liečby predstavuje 2 až 4 týždne. Ak sa po 2 až 4 týždňoch nedosiahne kontrola príznakov, pacient si vyžaduje ďalšie vyšetrenie.

Deti staršie ako 4 roky a dospelí

Liečba dvanástnikového vredu spôsobeného H. pylori

Pri výbere vhodnej kombinovanej liečby je potrebné zohľadňovať platné národné, regionálne a miestne odporúčania v súvislosti s bakteriálnou rezistenciou, trvanie liečby (najčastejšie 7 dní, ale niekedy až do 14 dní) a náležité použitie antibakteriálnych látok.

Liečba má prebiehať pod dohľadom odborníka.

Odporúčané dávkovania sú nasledovné:

Hmotnosť	Dávkovanie
15 – 30 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami. OPRAZOLE 10 mg, amoxicilín 25 mg/kg telesnej hmotnosti a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa spolu podáva 2-krát denne počas 1 týždňa.
31 – 40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami. OPRAZOLE 20 mg, amoxicilín 750 mg a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa spolu podáva 2-krát denne počas 1 týždňa.
> 40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami. OPRAZOLE 20 mg, amoxicilín 1 g a klaritromycín 500 mg sa spolu podáva 2-krát denne počas 1 týždňa.

Iné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže postačovať denná dávka 10 – 20 mg (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vek > 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Na dosiahnutie čo najlepších výsledkov liečby sa odporúča užiť liek ráno pred jedlom a zapiť vhodnou tekutinou (voda alebo ovocná šťava). Tablety sa nesmú žuvať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na omeprazol, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Omeprazol sa rovnako ako iné inhibítory protónovej pumpy (proton pump inhibitors, PPI) nemá podávať súbežne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípade akýchkoľvek varovných príznakov (napr. značná neúmyselná strata telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení alebo zistení žalúdočného vredu sa má vylúčiť malignita, pretože liečba môže zmiernovať symptómy a oddialiť stanovenie diagnózy.

Súbežné používanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácii atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy nedá vyhnúť, odporúča sa starostlivé monitorovanie (napr. vírusová záťaž) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru; 20 mg omeprazolu sa nemá prekročiť.

Omeprazol, rovnako ako iné lieky blokujúce aciditu, môže redukovať absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) vzhľadom na hypo- alebo achlorhydriu. To sa má zohľadniť pri dlhodobej liečbe pacientov so zníženou zásobou vitamínu B₁₂ alebo s rizikovými faktormi pre zníženie absorpcie vitamínu B₁₂.

Omeprazol je inhibítorom CYP2C19. Má sa zvážiť potenciál interakcií s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP2C19 na začiatku alebo na konci liečby omeprazolom. Pozorovala sa interakcia medzi klopidogrelom a omeprazolom (pozri časť 4.5). Klinická závažnosť tejto interakcie je neurčitá. Preventívne sa súbežnému použitiu omeprazolu a klopidogrelu má zabrániť.

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže mať za následok mierne zvýšené riziko gastrointestinálnych infekcií vyvolaných napr. *Salmonellou* a *Campylobacterom* a u hospitalizovaných pacientov možno aj *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

Počas každej dlhodobej liečby, najmä ak trvá dlhšie ako 1 rok, majú byť pacienti pravidelne sledovaní.

Poškodenie obličiek

U pacientov užívajúcich omeprazol sa pozorovala akútna tubulointersticiálna nefritída (TIN), pričom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby omeprazolom (pozri časť 4.8). Akútna tubulointersticiálna nefritída môže progredovať do zlyhania obličiek.

Omeprazol sa má vysadiť v prípade podozrenia na TIN a ihneď sa má začať vhodná liečba.

Hypomagneziémia

U pacientov, ktorým boli inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol, podávané počas viac ako troch mesiacov (vo väčšine prípadov liečba trvala jeden rok), boli hlásené prípady ťažkej hypomagneziémie. Hypomagneziémia sa môže manifestovať závažnými symptómami ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, ale tiež môže vzniknúť nepozorovane a byť nepovšimnutá. U väčšiny pacientov, u ktorých hypomagneziémia vznikla, došlo k úprave hladín magnézia po jeho podaní a ukončení podávania inhibítorov protónovej pumpy.

Odporúča sa, aby lekár pacientom, u ktorých sa predpokladá, že budú dlhodobo liečení inhibítormi protónovej pumpy, alebo ktorým sú inhibítory protónovej pumpy podávané spolu s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu viesť k hypomagneziémii (napr. diuretiká), nechal vyšetriť hladiny magnézia pred začatím podávania inhibítorov protónovej pumpy a potom v pravidelných intervaloch počas ich podávania.

Riziko fraktúr krčku stehennej kosti, zápästia a stavcov chrbtice

Podávanie inhibítorov protónovej pumpy, najmä ak sa podávajú vo vysokých dávkach a dlhý čas (> 1 rok), môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika fraktúr krčku stehennej kosti, zápästia a stavcov chrbtice, a to predovšetkým u starších osôb alebo v prípade súbežne sa vyskytujúcich ďalších známych rizikových faktorov pre vznik zlomenín. Na základe observačných štúdií sa predpokladá, že inhibítory protónovej pumpy môžu celkové riziko vzniku fraktúr zvýšiť o 10 – 40 %. Je možné, že na tomto

zvýšení sa čiastočne podieľajú aj iné rizikové faktory. Pacienti, u ktorých je zvýšené riziko vzniku osteoporózy, majú byť liečení v súlade s platnými odporučenými klinickými postupmi a majú mať dostatočný prísun vitamínu D a kalcia.

Subakútny kožný lupus erythematosus (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Inhibitory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku OPRAZOLE. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba liekom OPRAZOLE sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa po prvom meraní hladiny CgA a gastrínu nevrátia do referenčného rozmedzia, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej gastrorezistentnej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

Niektoré deti s chronickými ochoreniami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, hoci sa to neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky omeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

Liečivá s absorpciou závislou od pH

Znížená vnútrožalúdočvá acidita počas liečby omeprazolom môže zvýšiť alebo znížiť absorpciu liečiv s absorpciou závislou od pH žalúdka.

Nelfinavir, atazanavir

V prípade súbežného podávania s omeprazolom sú plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru znížené.

Súbežné podávanie omeprazolu s nelfinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) redukovalo priemernú expozíciu nelfinaviru približne o 40 % a priemerná expozícia farmakologicky aktívneho metabolitu M8 bola redukovaná približne o 75 – 90 %. Interakcia môže mať za následok CYP2C19 inhibíciu.

Súbežné podávanie omeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovoľníkom viedlo k 75 % zníženiu expozície atazanaviru. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompenzovalo pôsobenie omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) s atazanavirom 400 mg/ritonavir 100 mg zdravým dobrovoľníkom viedlo k zníženiu expozície atazanaviru priemerne o 30 % v porovnaní s atazanavirom 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne.

Digoxín

Pri súbežnej liečbe omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom sa u zdravých osôb biologická dostupnosť zvýšila o 10 %. Toxicita digoxínu bola hlásená zriedkavo. Avšak je potrebná opatrnosť pri podávaní vysokých dávok starším pacientom. Terapeutické liekové monitorovanie digoxínu sa má preto posilniť.

Klopidogrel

Výsledky zo štúdií na zdravých dobrovoľníkoch preukázali farmakokinetické (FK)/ farmakodynamické (FD) interakcie medzi klopidogrelom (300 mg úvodná dávka/75 mg/deň udržiavacia dávka) a omeprazolom (80 mg p.o. denne). Expozícia na aktívny metabolit klopidogrelu bola znížená v priemere o 46 % a zníženie maximálnej inhibície (ADP indukovanej) agregácie krvných doštičiek v priemere o 16 %. V observačných a klinických štúdiách sa zistili nekonzistentné údaje na klinickú implikáciu tejto FK/FD interakcie z hľadiska veľkých kardiovaskulárnych príhod. Preventívne sa súbežnému použitiu omeprazolu a klopidogrelu má zabrániť (pozri časť 4.4).

Iné liečivá

Absorpcia posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významne redukovaná a tak môže byť klinická účinnosť oslabená. Súbežnému použitiu s posakonazolom a erlotinibom je potrebné sa vyhnúť.

Liečivá metabolizované CYP2C19

Omeprazol je mierny inhibítor CYP2C19, hlavný enzým metabolizujúci omeprazol. Preto môže byť metabolizmus súbežne podávaných liečiv, ktoré sú tiež metabolizované prostredníctvom CYP2C19 spomalený a systémová expozícia týchto liečiv sa môže zvýšiť. Príkladom sú lieky ako R-warfarín a iné antagonisy vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoín.

Cilostazol

Omeprazol podávaný zdravým dobrovoľníkom v dávkach 40 mg v skríženom skúšaní zvyšoval C_{max} cilostazolu o 18 % a AUC cilostazolu o 26 %, v prípade jedného z jeho aktívnych metabolitov to bolo o 29 % a 69 %.

Fenytoín

V prvých dvoch týždňoch od začiatku liečby omeprazolom sa odporúča monitorovať plazmatické koncentrácie fenytoínu. Ak dôjde k úprave dávky fenytoínu, je potrebné, aby sa po skončení liečby omeprazolom monitoring zopakoval a dávka sa znovu upravila.

Neznámy mechanizmus

Sakvinavir

Súbežné podávanie omeprazolu so sakvinavirom/ritonavirovom viedlo k zvýšeniu plazmatických hladín sakvinaviru priemerne o 70 % a bolo spojené s dobrou znášanlivosťou u HIV-infikovaných pacientov.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní omeprazolu s takrolimom boli hlásené zvýšené hladiny takrolimu v sére. Je potrebné posilniť účinné monitorovanie koncentrácií takrolimu, podobne ako aj renálnej funkcie (klírens kreatinínu) a ak je to potrebné, dávka takrolimu sa má upraviť.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní s inhibítormi protónovej pumpy bola u niektorých pacientov zaznamenaná zvýšená hladina metotrexátu. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu možno bude potrebné podávanie omeprazolu dočasne prerušiť.

Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibítory CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Nakoľko sa omeprazol metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a CYP3A4, liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú CYP2C19 alebo CYP 3A4 (ako je napr. klaritromycín a vorikonazol) môžu

spôsobiť zvýšenie hladín omeprazolu v sére spomalením metabolizmu omeprazolu. Súbežné podávanie vorikonazolu malo za následok viac ako dvojnásobnú expozíciu omeprazolu. Pretože vysoké dávky omeprazolu boli dobre znášané, vo všeobecnosti sa úprava dávky omeprazolu nevyžaduje. Úpravu dávky je však potrebné zvažovať u pacientov s ťažkým poškodením pečene a v prípade indikácie dlhodobej liečby.

Induktory CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Liečivá, o ktorých je známe, že indukujú CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo obidva (ako sú rifampicín alebo ľubovník bodkovaný) môžu spôsobovať zníženie hladín omeprazolu v sére prostredníctvom zrýchlenia metabolizmu omeprazolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Výsledky troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac než 1 000 prípadov expozície lieku) ukázali, že omeprazol nemá žiadne negatívne pôsobenie v gravidite, ani na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa môže užívať v gravidite.

Dojčenie

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, avšak nie je pravdepodobné, že má vplyv na dieťa, ak sa podáva v terapeutických dávkach.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s racemickou zmesou omeprazolu po perorálnom podaní nenaznačujú vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

OPRAZOLE nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie ako sú závrat a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami (1 až 10 % pacientov) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť a nevoľnosť/vracanie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V programe klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh sa identifikovali alebo považovali za suspektné nežiaduce účinky uvedené nižšie. Ani jeden z nich nebol závislý od dávky. Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa frekvencie ich výskytu a podľa tried orgánových systémov (system organ class, SOC). Kategórie frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

SOC/frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé:	Leukopénia, trombocytopenia
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioedém

	a anafylaktická reakcia/šok
Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé:	Hyponatriémia
Neznáme:	Hypomagneziémia, ťažká hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii Hypomagneziémia sa môže spájať s hypokaliémiou
Psychické poruchy	
Menej časté:	Nespavosť
Zriedkavé:	Agitácia, zmätenosť, depresia
Veľmi zriedkavé:	Agresivita, halucinácie
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat, parestézia, ospalosť
Zriedkavé:	Poruchy chuti
Poruchy oka	
Zriedkavé:	Zahmlené videnie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	Bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Bolesť brucha, zápcha, hnačka, flatulencia, nevoľnosť/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne)
Zriedkavé:	Suchosť v ústach, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza
Neznáme:	Mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté:	Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov
Zriedkavé:	Hepatitída so žltackou alebo bez žltacky
Veľmi zriedkavé:	Zlyhávanie pečene, encefalopatia u pacientov s predchádzajúcim ochorením pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Dermatitída, svrbenie, vyrážka, žihľavka
Zriedkavé:	Alopécia, fotosenzitivita
Veľmi zriedkavé:	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Neznáme:	Subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	Fraktúry krčku stehennej kosti, zápästia alebo stavcov chrbtice (pozri časť 4.4)
Zriedkavé:	Bolesti v kĺboch, svaloch
Veľmi zriedkavé:	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	
Zriedkavé:	Intersticiálna nefritída, tubulointersticiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi zriedkavé:	Gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté:	Malátnosť, periférny edém
Zriedkavé:	Zvýšené potenie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť omeprazolu bola hodnotená u celkového počtu 310 detí vo veku 0 – 16 rokov s ochorením súvisiacim s hyperaciditou. Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti omeprazolu od 46 detí s ťažkou erozívnu ezofagitídou, ktoré dostávali udržiavaciu liečbu omeprazolom v rámci klinického skúšania až 749 dní. Profil nežiaducich účinkov bol vo všeobecnosti rovnaký ako u dospelých, a to pri krátkodobej aj dlhodobej liečbe. Nie sú dostupné žiadne dlhodobé údaje, pokiaľ ide o účinky liečby omeprazolom na pubertu a rast.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje o účinkoch predávkovania omeprazolom u ľudí sú obmedzené. V literatúre boli opísané dávky až do 560 mg a v ojedinelých prípadoch sa vyskytli hlásenia, keď perorálne dávky dosahovali až 2 400 mg omeprazolu (120-násobok odporúčanej klinickej dávky). V hláseniach o predávkovaní omeprazolom sa vyskytli: nevoľnosť, vracanie, závrat, bolesť brucha, hnačka a bolesť hlavy. Ojedinele bola hlásená aj apatia, depresia a zmätenosť.

Opísané príznaky boli prechodné a nebol hlásený žiadny závažný klinický dôsledok. Pri zvýšených dávkach zostala rýchlosť eliminácie nezmenená (kinetika 1. poriadku). Ak je potrebná liečba, jedná sa o symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibitory protónovej pumpy
ATC kód: A02BC01

Mechanizmus účinku

Omeprazol, racemická zmes dvoch enantiomérov znižuje sekréciu žalúdovej kyseliny vysoko cieľným mechanizmom účinku. Je špecifickým inhibítorom kyselinovej pumpy v parietálnych bunkách. Pôsobí rýchlo a pri dávkovaní jedenkrát denne zabezpečuje kontrolu reverzibilnou inhibíciou sekrécie žalúdovej kyseliny.

Omeprazol je slabá zásada; koncentruje a konvertuje sa na aktívnu formu v silne kyslom prostredí vnútrobunkových kanálikov parietálnej bunky, kde inhibuje enzým H^+/K^+ -ATPázu – kyselinovú pumpu. Tento účinok na posledný krok procesu tvorby žalúdovej kyseliny je závislý od dávky a zabezpečuje vysoko účinnú inhibíciu bazálnej ako aj stimulovanej sekrécie kyseliny bez ohľadu na druh stimulu.

Farmakodynamické účinky

Všetky pozorované farmakodynamické účinky možno vysvetliť pôsobením omeprazolu na sekréciu kyseliny.

Účinok na sekréciu žalúdovej kyseliny

Po perorálnom podávaní omeprazolu 1-krát denne sa dosiahne rýchla a účinná inhibícia sekrécie žalúdovej kyseliny počas dňa i noci s maximálnym účinkom do 4 dní liečby. U pacientov s dvanástnikovým vredom, ktorí dostávali omeprazol 20 mg 1-krát denne, sa udržiaval priemerný pokles

aciditu v žalúdku najmenej 80 % počas 24 hodín, s priemerným poklesom maxima tvorby kyseliny približne 70 % po stimulácii pentagastrínom 24 hodín po podaní dávky.

U pacientov s dvanástnikovým vredom sa pri perorálnom podávaní omeprazolu 20 mg denne udržiava v žalúdku $\text{pH} \geq 3$ priemerne 17 hodín z 24 hodín.

Ako dôsledok zníženej sekrécie kyseliny a aciditu v žalúdku omeprazol v závislosti od dávky znižuje/normalizuje vystavenie ezofágu žalúdočkovej kyseline u pacientov s gastroezofageálnou refluxnou chorobou. Inhibícia sekrécie žalúdočkovej kyseliny súvisí s plochou pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie a času (AUC) omeprazolu a nie s aktuálnou koncentráciou v plazme v danom čase.

Počas liečby omeprazolom sa nepozorovala žiadna tachyfylaxia.

Účinnok na H. pylori

H. pylori súvisí s peptickou vredovou chorobou, ktorá zahŕňa vredovú chorobu dvanástnika a žalúdka. *H. pylori* je hlavným faktorom pri vzniku gastritídy. *H. pylori* spolu s žalúdočkovou kyselinou sú hlavnými faktormi, podieľajúcimi sa na vzniku peptickej vredovej choroby. *H. pylori* je hlavným faktorom pri vzniku atrofickej gastritídy, ktorá súvisí so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny žalúdka.

Eradikácia *H. pylori* omeprazolom a antibiotikami je spojená s vysokou mierou úspešnosti hojenia a dlhodobou remisiou peptických vredov.

Pri skúmaní duálnej liečby sa zistilo, že je menej účinná ako trojkombinovaná liečba. Môže sa zväziť v prípade známej hypersensitivity vylučujúcej použitie inej trojkombinovanej liečby.

Iné účinky omeprazolu v dôsledku inhibície kyseliny

Počas dlhodobej liečby sa zaznamenal mierne zvýšený počet hlásení týkajúcich sa výskytu žalúdočných glandulárnych cýst. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie žalúdočkovej kyseliny, sú benígne a javia sa ako reverzibilné.

Znížená acidita žalúdka, vzniknutá z akéhokoľvek dôvodu, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, vedie k zvýšeniu počtu baktérií, ktoré sú normálne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Terapia liekmi, ktoré potláčajú tvorbu žalúdočkovej kyseliny môže mať za následok mierne zvýšené riziko gastrointestinálnych infekcií vyvolaných napr. *Salmonellou* a *Campylobacterom*, a u hospitalizovaných pacientov možno aj *Clostridium difficile*.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženú sekréciu kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že liečba inhibítormi protónovej pumpy sa má ukončiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré môžu byť po liečbe inhibítormi protónovej pumpy umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

U niektorých pacientov (detí i dospelých) bol v priebehu dlhodobej liečby omeprazolom pozorovaný zvýšený počet ECL buniek čo môže súvisieť so zvýšenou hladinou sérového gastrínu. Uvedené zistenia nie sú považované za klinicky významné.

Pediatrická populácia

V nekontrolovanom klinickom skúšaní u detí (vo veku 1 – 16 rokov) s ťažkou refluxnou ezofagitídou omeprazol v dávkach 0,7 – 1,4 mg/kg zlepšil stupeň ezofagitídy v 90 % prípadov a spôsobil významné

zníženie príznakov refluxu. V jednoducho zaslepenom klinickom skúšaní boli deti vo veku 0 – 24 mesiacov s klinicky diagnostikovanou gastroezofageálnou refluxnou chorobou liečené omeprazolom v dávkach 0,5; 1,0 alebo 1,5 mg/kg. Výskyt epizód vracania/regurgitácie sa po 8 týždňoch liečby znížil o 50 %, bez ohľadu na dávku lieku.

*Eradikácia *H. pylori* u detí*

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie (Héliot) potvrdilo, že omeprazol v kombinácii s dvoma antibiotikami (amoxicilínom a klaritromycínom) bol bezpečný a účinný v liečbe infekcie spôsobenej *H. pylori* u detí s gastritídou vo veku 4 rokov a starších: miera eradikácie *H.pylori*: 74,2 % (23/31 pacientov) liečených kombináciou omeprazol + amoxicilín + klaritromycín oproti 9,4 % (3/32 pacientov) liečených kombináciou amoxicilín + klaritromycín. Klinický prínos liečby súvisiaci s dyspeptickými symptómami však preukázaný nebol. Toto klinické skúšanie neprináša žiadne údaje týkajúce sa detí mladších ako 4 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Omeprazol a horečnatá soľ omeprazolu sú acidolabilné, preto sa perorálne podávajú vo forme gastrorezistentných granúl v kapsulách alebo tabletkách. Absorpcia omeprazolu je rýchla, najvyššie hladiny v plazme sa dosahujú približne po 1 až 2 hodinách po podaní dávky. K absorpcii omeprazolu dochádza v tenkom čreve a zvyčajne je ukončená v priebehu 3 až 6 hodín. Súbežný príjem potravy nemá na biologickú dostupnosť žiadny vplyv. Systémová dostupnosť (biologická dostupnosť) omeprazolu po perorálnom podaní jednorazovej dávky je približne 40 %. Po opakovanom podávaní jedenkrát denne sa biologická dostupnosť zvyšuje na približne 60 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem u zdravých osôb je približne 0,3 l/kg telesnej hmotnosti. Väzba omeprazolu na plazmatické proteíny je približne 97 %.

Biotransformácia

Omeprazol sa úplne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť metabolizmu je závislá na polymorfne exprimovanom CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavného metabolitu v plazme. Zostávajúca časť je závislá od ďalšej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu sulfónu omeprazolu. Ako dôsledok vysokej afinity omeprazolu voči CYP2C19 prichádza do úvahy možnosť kompetitívnej inhibície a metabolických liekových interakcií s ďalšími substrátmi pre CYP2C19. Kvôli nízkej afinite voči CYP3A4 však omeprazol nemá žiadny potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov pre CYP3A4. Okrem toho omeprazol chýba inhibičný účinok na hlavné CYP enzýmy.

Približne 3 % belošskej populácie a 15 až 20 % populácie aziatov chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabými metabolizérmi. U týchto osôb je metabolizmus pravdepodobne katalyzovaný hlavne CYP3A4. Po opakovanom podaní omeprazolu v dávke 20 mg jedenkrát denne bola u slabých metabolizérov priemerná plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií približne 5- až 10-násobne väčšia ako u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerné maximálne koncentrácie v plazme boli tiež 3- až 5- násobne vyššie. Tieto zistenia nemajú vplyv na dávkovanie omeprazolu.

Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako 1 hodina po jednorazovej ako aj opakovanej perorálnej dávke jedenkrát denne. Omeprazol sa medzi jednotlivými dávkami úplne vylúči z plazmy, pri podávaní jedenkrát denne sa žiadna tendencia ku kumulácii neprejavuje.

Takmer 80 % perorálne podanej dávky omeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov do moču, zvyšok do stolice, primárne pochádzajúci zo sekrécie v žlči.

Linearita/nelinearita

AUC omeprazolu sa zvyšuje s opakovaným podávaním. Toto zvýšenie závisí od dávky a výsledkom je nelineárny vzťah dávka-AUC po opakovanom podávaní. Táto časová a dávková závislosť je dôsledkom zníženia metabolizmu prvého prechodu a systémového klirensu, pravdepodobne spôsobených inhibíciou enzýmu CYP2C19 omeprazolom a/alebo jeho metabolitmi (napr. sulfónovým metabolitom). Nezistil sa žiadny účinok metabolitov omeprazolu na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

Iné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Metabolizmus u pacientov s dysfunkciou pečene je zhoršený, výsledkom čoho je zvýšenie AUC. U omeprazolu sa neprejavila žiadna tendencia kumulácie pri dávkovaní jedenkrát denne.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika omeprazolu, vrátane systémovej biologickej dostupnosti a miery eliminácie ostáva u pacientov so zníženou renálnou funkciou nezmenená.

Starší pacienti

Miera metabolizmu omeprazolu je o niečo znížená u pacientov vo vyššom veku (75 až 79-ročných).

Pediatrická populácia

Počas liečby odporúčanými dávkami u detí vo veku od 1 roku boli plazmatické koncentrácie porovnateľné s plazmatickými koncentraciami u dospelých. U detí mladších ako 6 mesiacov je klirens omeprazolu nízky, kvôli nízkej schopnosti metabolizovať omeprazol.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V skúšaní na potkanoch liečených omeprazolom, ktoré trvali po celý ich život, bola pozorovaná hyperplázia ECL-buniek v žalúdku a karcinoidy. Tieto zmeny sú následkom pretrvávajúcej hypergastrinémie, ktorá vzniká sekundárne po inhibícii kyseliny. K podobným zisteniam sa dospelo po liečbe antagonistami H₂-receptora, inhibítormi protónovej pumpy a po parciálnej fundektómii. Tieto zmeny teda nie sú výsledkom priameho účinku žiadneho z liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1 kopolymér, 30 % disperzia
hlinitý lak chinolínovej žltej
laková hnedá (E 110/122/151)
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná
makrogol 6000
stearát horečnatý (E 572)
manitol
hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydroxid sodný
laurylsíran sodný

rastlinné oleje
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
trietyl-citrát
hypromelóza (E 464)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE liekovka so skrutkovacím uzáverom a vysušovacími granulami, písomná informácia pre používateľa a papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 14, 28 alebo 90 gastrorezistentných tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0573/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. júla 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023